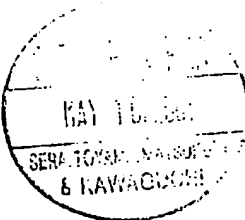


MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA



ES

NUMERO 481581	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

Concedida en el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de 1984 y el Reglamento de 1986, en virtud del contenido de la memoria adjunta.

40 PRIORIDADES: 51 NUMERO -- --			42 FECHA -- --			43 PAIS -- --		
47 FECHA DE PUBLICIDAD -- --			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 102/00			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA -- --		
53 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento de preparación de carbodiimidas"								
71 SOLICITANTE (S) D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE c/. Maestro Pérez Cabrero, nº 7, BARCELONA								
72 INVENTOR (ES) D. Juan Cabré Castellví, D. Claudi Palomo Nicolau y D. Antonio Luis Palomo Coll								
73 TITULAR (ES) -- --								
74 REPRESENTANTE M. Gurell Suñol								

R-1198-21

UNE A-4 MOD. 3108

UTILISESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

RECEIVED
CENTRAL FAX CENTER

AUG 30 2006

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL,
de nacionalidad española, domiciliado en calle Maestro Pérez
5, Cabrero, nº 7, BARCELONA, por "Procedimiento de preparación
de carbodiimidas" - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención se relaciona con
un procedimiento de preparación de carbodiimidas, compuestos
10. de interés como intermedios en la síntesis de principios acti-
vos de uso en medicina, actividad antitumor, aplicaciones en
inmunología, usos industriales en la estabilización de políme-
ros, promotor de polimerización, colorantes, fotografía, her-
bicidas e insecticidas, de utilidad en agricultura y prepara-
15. ción de anhídridos N-alcóhoxycarbonilaminoácidos de aplicación
en la preparación de polipéptidos. - - - - -

Los métodos conocidos y descritos en la literatura
técnica y científica, presentan importantes limitaciones para
la preparación de carbodiimidas mixtas y particularmente con
20. substituyentes en los átomos de nitrógeno constituidos por ca

-2-

denas alifáticas no ramificadas, Es conocido que estos compuestos son inestables especialmente por efecto de la temperatura, descomponiéndose en carbodiimidas simétricas y polímeros. - -

5. Por ello, la mayoría de los métodos conocidos proporcionan bajos rendimientos y la descripción se refiere a ejemplos con carbodiimidas aromáticas, cíclicas o con cadenas alifáticas ramificadas o insaturadas, que como es sabido son las más estables. - - - - -

10. El estado actual de las diversas técnicas más significativas puede resumirse de acuerdo a las características comunes, en los siguientes grupos: - - - - -

12) Procedimientos que utilizan ureas y tioureas con tratamiento térmico a temperaturas de 40 y 70°C. Métodos B y C. - - - - -

15. 22) Reacción de isocianatos con catalizadores. Se limita exclusivamente a carbodiimidas simétricas. Sandler y Karo.

20. 32) Acción del fosgeno con ureas y preferentemente tioureas, a temperatura ambiente. Las limitaciones se concretan a la formación de ciclos con ureas, y causando bajos rendimientos. Método D. - - - - -

42) Reacciones cuya aplicación es exclusivamente de tioureas y que utilizan el hipoclorito o clorito sódico a temperaturas de cero grados o inferiores y el de óxidos de metales, de preferencia mercurio o plomo, que proceden mediante tra

-3-

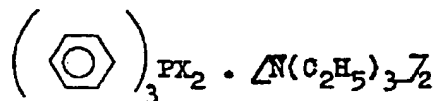
tamiento térmico. También comprende el uso del azodicarboxilato de etilo como reactivo. Método A. - - - - -

Todos estos procedimientos, sus inconvenientes y limitaciones se hallan descritas en: S. R. Sandler y W. Karo:

5. Organic Functional Group Preparations; Ac. Press New York 1971, V12-II pags. 205-221. H. G. Korana, The Chemistry of Carbodiimidas; Chem. Rev., 53, 145 (1958). F. Kurzer y K. Dourachi-Zadeh, Advances in the Chemistry of Carbodiimidas; Chem. Rev., 67, 107 (1967). - - - - -

10. Por el procedimiento, objeto de la presente invención, se han podido evitar los inconvenientes de que adolecen los métodos conocidos, y hace posible la preparación de carbodiimidas asimétricas además de las simétricas, utilizando indistintamente ureas y tioureas, lográndose excelentes rendimientos de conversión en la mayoría de las preparaciones. - -
- 15.

El procedimiento de la invención se caracteriza por que en un solvente, de preferencia el cloruro de metileno, se hace reaccionar un sistema reactivo halógeno-trifenilfosforano trietilamina, de la siguiente fórmula: - - - - -



20. donde X puede ser indistintamente átomos de halógenos seleccionados entre el grupo del cloro, bromo o cloro-bromo, a la temperatura de -5 a 5°C y en el transcurso de 60 a 90 minutos,

-4-

con adiciones sucesivas de una urea o tiourea N,N'-substituída, controlando la temperatura entre 0 y 5°C a pH alcalino de la base orgánica terciaria, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula: - - - - -



5. donde R_1 y R_2 indistintamente pueden ser grupos alquilo alifáticos lineales o ramificados, cíclicos o aromáticos, pudiendo soportar substituyentes como el cloro, bromo, hidroxilo, mercapto y núcleos heterocíclicos. - - - - -

- De acuerdo con la forma correcta de proceder, se
10. concreta en la preparación del sistema reactivo halógenotriifenilfosforanotrietilamina. Para ello y en cloruro de metileno se efectúa previamente la combinación de la triifenilfosfina con el cloro, cloruro de bromo o el bromo, a continuación y enfriando a -5°C se adiciona la trietilamina. A la mezcla así
15. preparada, se añade la urea o tiourea en porciones y en el transcurso de 60 minutos, controlando la temperatura de reacción entre 0 y 5°C. Luego se prosigue agitando a esta temperatura durante 30 minutos o más. La mezcla, finalmente es lavada con agua para eliminar las sales y de la solución secada con sulfato sódico anhidro, el solvente es evaporado a presión reducida.
20. Del sólido resultante impregnado con el producto de reacción se aísla la carbodiimida por los métodos conocidos de extracción, cristalización o destilación en vacío. También puede ser utilizada dicha mezcla en el caso de la preparación de algún

-5-

derivado, por ejemplo una isourea o una guanidina que posteriormente es separada del óxido de trifenilfosfina que se forma como subproducto. - - - - -

5. Algunas de las carbodiimidas que se exponen son nuevos productos, siendo de particular interés la cloro y bromoetilcarbodiimidas, compuestos bifuncionales y que constituyen nuevas unidades estructurales de interés en síntesis orgánica y en la preparación de compuestos con actividad biológica. Los intentos de preparación de estos productos con los procedimientos descritos en la literatura, causaron muy bajos rendimientos. - - - - -

15. También y con los métodos conocidos resultaron estériles los intentos de formación de hidroxietil-metil carbodiimida, mercaptoetil-metilcarbodiimida y N-metil-N'2,2,5-metil-1H-imidazol-4il/metil/tio/etil-carbodiimida que poseyendo los grupos activos respectivamente hidroxilo, mercapto y amino secundario, se combina con la función carbodiimida. En cambio, según el procedimiento que se describe, se logra la formación de estos compuestos en cantidades elevadas, debido a que la reacción de formación de la carbodiimida es más rápida que su ulterior descomposición por combinación con los grupos funcionales hidroxilo y amino. La silylación de estas funciones ha permitido conseguir rendimientos de transformación prácticamente cuantitativos. Son conocidos tres métodos que 25. utilizan la trifenilfosfina en su aplicación a la preparación de carbodiimidas. Con bromo a 60-70°C constituye el método C;

-6-

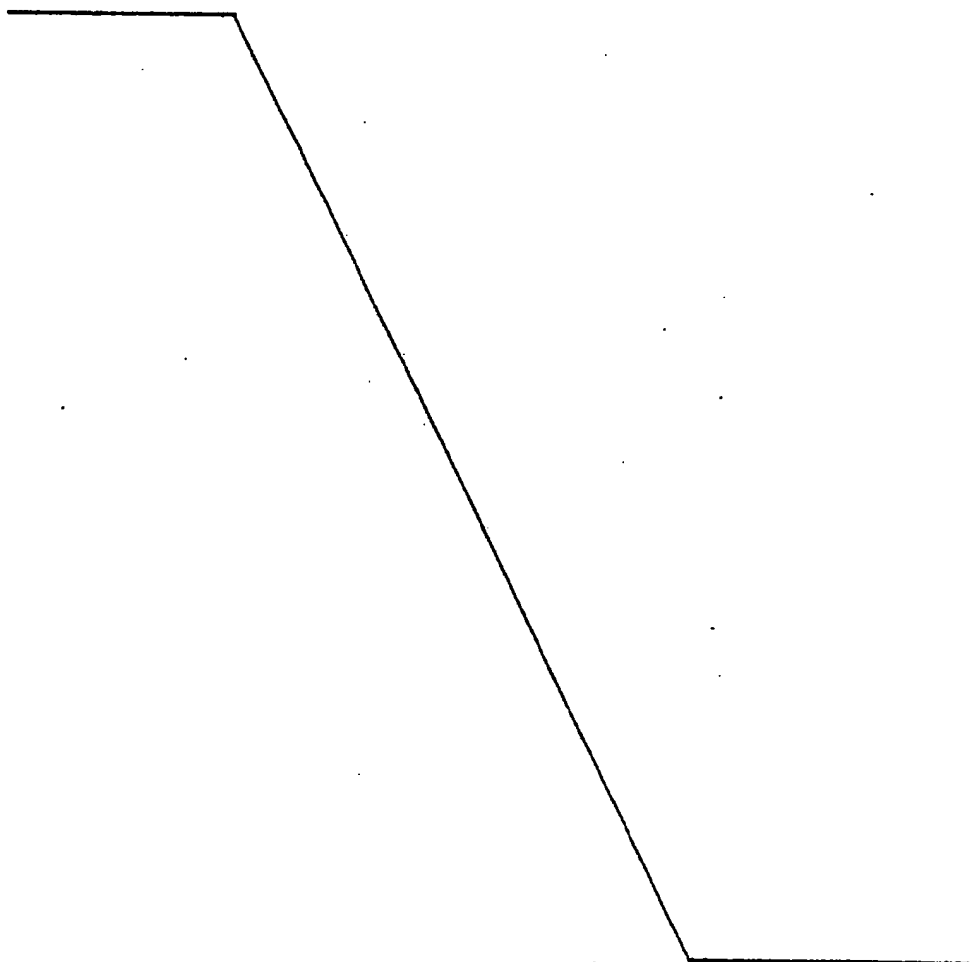
con tetracloruro de carbono a 40°C, constituye la reacción de Appel que es el método B, y con el azodicarboxilato constituye la base del método A. En la tabla se han recopilado los resultados comparativos con los de la invención incluyendo algunas carbodiimidas alifáticas lineales, puesto que las técnicas debidas a los anteriores procedimientos describen solamente las aromáticas y cíclicas. También se han incorporado los resultados con fosgeno correspondientes al método B. - - - -

- 5.
10. Los excelentes resultados que se deducen del examen de la tabla, obedecen al descubrimiento de que el halógenotriphenilfosforano-trietilamina constituye un sistema altamente reactivo, que causa con las ureas y tioureas una formación casi instantánea de carbodiimida con desarrollo de calor. La reacción efectuada con incremento de temperatura, refleja alternativamente la desactivación del sistema reactivo, descomposición parcial de carbodiimida y formación de otros compuestos debido a reacciones no deseables y que se determinan por espectroscopia infrarrojo mediante la banda característica e intensa que aparece en la región de los 1680 cm^{-1} . En cambio,
- 15.
20. conduciéndose la preparación a bajas temperaturas, los rendimientos son prácticamente cuantitativos y la formación de la carbodiimida es perfectamente seguida por el intenso registro, que incrementa con las sucesivas adiciones de la urea o tiourea al medio de reacción, controlándose así la extensión de la
25. transformación. - - - - -

Los resultados de la invención, en cuanto a la gene

-7-

realización del uso de ureas y tioureas N,N'sustituídas, con las condiciones muy moderadas de reacción, facilidad de preparación de carbodiimidas asimétricas y simétricas y reducidos tiempos de transformación, deben ser considerados sorprendentes, revelando asimismo la eficacia del proceso expuesto en la memoria, - - - - -



T A B L A.- Carbodiimidas: Métodos de preparación, %, (20; horas)

UREA (I)	A	B	C	D	I
TIIOUREA (II)					
C_6H_{11} (I) -----		84,5(40;2,5)	66(70;1)	-----	94(2;1,5)
C_6H_5 (II) 79(20;24)	-----	-----	-----	68(30;0,5)	96(2;1,5)
C_6H_{11} (II) 79(20;24)	92(40;2,5)	65(70;1,0)	85(2;0,5)	95(0;1,5)	
C_6H_5 (I) -----		87(40;2,5)	75(80;1,5)	-----	98(2;1,5)
C_2H_5 (II) 65(20;24)	40(25;6)	42(82;1,0)	60(30;2,0)	98(2;1,5)	
$C_4H_9-CH_3$ (I) -----		42(35;5)	58(80;1,0)	-----	99(2;1,5)
$ClC_2H_4-CH_3$ (I) -----		20(25;5)	58(80;1,0)	-----	93(2;1,5)
TD- CH_3 (I) -----		20(25;5)	60(80;1,0)	-----	96(2;1,5)
$C_6H_5-CH_3$ (I) -----		50(40;3)	55(82;1,5)	-----	97(2;1,5)
$C(CH_3)_3$ (II) 77(20;24)	87(40;2,5)	65(80;1,5)	67(35;35)	97(2;1,5)	

A: O. Mitsunobu, K. Kato y M. Tomari; Tetrahedron, 66, 5731 (1970)

B: R. Appel, R. Kleinstück y K. D. Ziehn; Chem. Ber., 104, 1335

(1971). - - - - -

C: H. J. Bestmann, J. Lienert y L. Mott; Liebigs Ann. Chem. 718,

5.

24 (1968). - - - - -

D: H. Ellingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder y H. Weidinger; Chem.

Ber., 97, 1232 (1964) - - - - -

I: Invención - - - - -

TD: 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-mercaptoetil. - - - - -

-9-

Para facilitar las ideas precedentes se describen se-
guidamente unos ejemplos de realización de la invención los
cuales, dado su carácter puramente ilustrativo deberán ser con-
siderados como desprovistos de todo alcance limitativo dentro
de la protección legal que se recaba. - - - - -

5.

EJEMPLO 12

N-2(2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil-N'-metil-car-
bodiimida.

10.

El trifenildibromofosforano (10,26g; 2 cmol + 20%) en
cloruro de metileno (24 ml.) se enfría a -5°C y con agitación
se adiciona trietilamina (7,2 ml.; 5,1 cmol). A continuación y
en porciones, es introducida la metil-tiadiazolilurea (4,64 g.;
2 cmol) en el transcurso de 60 minutos. La temperatura es con-
trolada entre 0 y 5°C durante toda la operación a pH = 8 apro-
ximadamente y manteniendo la mezcla en agitación durante 30 mi-
nutos. Luego se adiciona 20 ml. de agua, se decanta la fase or-
gánica, se seca con sulfato sódico y el solvente es evaporado
a presión reducida. El sólido resultante es extraído varias ve-
ces con éter de petróleo (45-60°C) y los extractos reunidos por
destilación rinde 4,30 g. del compuesto del título, aceite ama-
rillo pálido y rendimiento casi cuantitativo. Registro infra-
rojo intenso a 2.140 cm^{-1} (cloruro de metileno). - - - - -

15.

20.

25.

La urea de partida fue preparada como sigue: Una so-
lución en 40 ml. de acetonitrilo, de 5,88 g. (4 cmol) de 5-me-
til-2-mercapto-1,3,4-tiadiazol, 5,65 g. (4 cmol) de trietilami-

-10-

- na y 5,46 g. (4 cmol) de 1(2-cloroetil)-3-metilurea, a pH 7-7,2, es calentada a reflujo durante 3 horas. A continuación se enfría, se filtra el sólido blanco y los líquidos son evaporados a presión reducida. El producto bruto y el de filtración se disuelve en 60 ml. de metanol de donde se precipita cloruro potásico por adición de 17,6 g. de solución metanólica de hidróxido potásico al 15%. Los líquidos filtrados y evaporados, rinden 8,86 g. de la correspondiente urea con $F = 131-4^{\circ}\text{C}$ (recristalizada del acetato de etilo), - - - - -

10. EJEMPLO 2^o

N-fen³-N'-metilcarbodiimida.

15. Siguiendo el ejemplo 1^o y substituyendo la urea por fenilmetilurea (3,00 g.; 2 cmol), se aislan 2,80 g. del compuesto del título; líquido casi incoloro que destilado a presión reducida rinde 2,55 g. con rendimiento 95% del teórico. Registro infrarrojo intenso a 2145 cm^{-1} (cloruro de metileno).

20. El trifenildibromofosforano se preparó con 3,24 g. de trifenilfosfina y 0,60 ml. de bromo, por adición de éste sobre la solución del primero en 12 ml. de cloruro de metileno, con agitación y refrigeración en baño de agua-hielo. - - - - -

EJEMPLO 3^o

N-butil-N'-metilcarbodiimida.

Al trifenildiclorofosforano (4,08 g.; 1,2 cmol), en cloruro de metileno (12 ml.), enfriado a -5°C y con agitación

-11-

- y refrigeración, se añade trietilamina (3,6 ml.; 2,57 cmol). A continuación y controlando la temperatura de reacción entre 0 y 5°C, se adiciona en el transcurso de 60 minutos, metilbutilurea (1,30 g.; 1 cmol). Se completa la transformación durante 30 minutos más en agitación. La mezcla se agita con agua (10 ml.), la fase orgánica se seca y se elimina el solvente por evaporación a presión reducida. El residuo se extrae varias veces con éter de petróleo (45-60°), de donde por destilación se aísla 1,00 g. del compuesto del título con rendimiento del 97% del teórico. Registro infrarrojo intenso a 2120 cm⁻¹ (cloruro de metileno). - - - - -
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4º

N-butyl-N'-metilcarbodiimida.

- 15.
- Siguiendo el ejemplo 3º y substituyendo el trifenil diclorofosforano por el dibromo derivado (5,13 g.), se aísla el compuesto del título, con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO 5º

N-hexil-N'-metilcarbodiimida.

- 20.
- A una solución de trifenilfosfina (6,48 g.; 2,4 cmol) en cloruro de metileno (12 ml.), enfriando en baño de agua-hielo, se adiciona otra solución de cloruro de bromo (0,84 g. Cl₂ y 1,82 g. Br₂) en cloruro de metileno (12 ml.) y a -5°C se añade trietilamina (6,00 ml.). Seguidamente, y controlando la reacción entre 0 y 5°C, se adiciona en el transcurso de 60 mi

5. nutos, N,N'-hexilmetilurea (3,17 g.; 2 cmol). Luego se completa durante 30 minutos en agitación. La mezcla es tratada con agua (20 ml.) y la fase orgánica es decantada y secada, es evaporado el disolvente en vacío. El residuo es extraído varias veces con éter de petróleo (45-60°) y por destilación fraccionada rinde 2,75 g. del compuesto del título, con rendimiento prácticamente cuantitativo. El espectro infrarrojo presenta intenso registro a 2140 cm^{-1} (cloruro de metileno).

EJEMPLO 6°

10. N,N'-difenilcarbodiimida.

Siguiendo el ejemplo 5° y substituyendo la hexilmetilurea por N,N'-difenilurea (4,24 g.; 2 cmol), se aísla el compuesto del título con rendimiento similar. Espectro infrarrojo, presenta intenso registro a 2125 cm^{-1} (cloruro de metileno). - - - - -

15.

EJEMPLO 7°

N,N'-difenilcarbodiimida.

20. Siguiendo el ejemplo 5° y substituyendo la hexilmetilurea por N,N'-difenilurea y el trifenilclorobromofosforano por dibromo derivado, se aísla el compuesto del título con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO 8°

N,N'-diadamantil (1) carbodiimida.

-13-

5. A la mezcla de trifenildibromofosforano (5,13 g.; 1,2 cmol) en cloruro de metileno (3,6 ml.; 2,5 cmol) a cero grados, se adiciona en el transcurso de 60 minutos 3,50 g. (1 cmol) de N,N'-diadamantiltiourea, controlando la reacción entre 0 y 5°C. Luego se completa agitando durante 30 minutos más. Seguidamente se adiciona agua (10 ml.), se decanta la fase orgánica y después de evaporar el solvente, el residuo se recrystaliza de la mínima cantidad de dimetilformamida ais-
lándose 2,50 g. del compuesto del título con rendimiento del 93% del teórico y F = 340°C. - - - - -
10. EJEMPLO 9º

N-butil-N'-metilcarbodiimida.

15. Siguiendo el ejemplo 5º y substituyendo la hexilmetilurea por la cantidad equivalente de N-butil-N'-metiltiourea, se aísla el compuesto del título con rendimiento similar.

EJEMPLO 10º

N-ciclohexil-N',2-morfolinil-(4)-etil carbodiimida.

20. Siguiendo el ejemplo 5º y substituyendo la hexilmetilurea por la cantidad equivalente de N-ciclohexil-N',2-morfolinil-(4)-etil urea, se aísla el compuesto del título con rendimiento del 93% del teórico y F = 145º (0,2 mm.). - - - -

EJEMPLO 11º

N-(2-cloroetil)N'-metilcarbodiimida.

-14-

- A la suspensión de 7,92 g. de polímero de trifenil-diclorofosforano (2,4 cmol en unidades repetitivas) preparado según el método de Relles y Schluez (J. Am. Chem. Soc; 6469-1974), en 20 ml. de cloruro de metileno a -5°C se adicionan
5. 3 ml. de trietilamina. A continuación se añaden en porciones y en el transcurso de 60 minutos, 2,73 g. (2 cmol) de N-(2-cloroetil)N'-metilurea, controlando la temperatura a 5°C . Después de agitar 30 minutos, se añaden 10 ml. de agua, filtra y lava con cloruro de metileno. La fase orgánica decantada y se
10. cada se elimina el disolvente por destilación, rindiendo el compuesto del título. - - - - -

EJEMPLO 12^o

N-(2-cloroetil)N'-metilcarbodiimida.

15. Siguiendo el ejemplo 1^o y substituyendo la urea por N-(2-cloroetil)N'-metilurea (2,73 g.; 2 cmol), se aísla el compuesto del título (2,35 g.) con el rendimiento prácticamente cuantitativo, revelando el espectro infrarrojo un intenso registro a 2120 cm^{-1} (cloruro de metileno). - - - - -

20. La urea se preparó como sigue: A una suspensión de hidrocloreuro de cloroetilamina (15,9 g.) en benceno (100 ml.), enfriado a 10°C , se adiciona una solución de hidróxido potásico (15,4 g.) en agua (30 ml.). Después de agitar la mezcla durante 5 a 10 minutos la fase orgánica es decantada y la acuosa filtrada, de donde se extrae con más benceno (10 ml.). A
25. los líquidos orgánicos reunidos y secados con sulfato sódico

-15-

- anhidro se adiciona otra solución de metilisocianato (8,2 ml.) en benceno (10 ml.), controlando la temperatura que no exceda 30°C. Luego se completa la reacción durante 60 minutos a 20-28°C. Se enfría a 10°C y filtra; el sólido es lavado con éter de petróleo y secado, rindiendo 15,2 g. (81,6%). Recristalización en benceno-éter de petróleo, F = 95-96°C. - - - -
- 5.

EJEMPLO 13^a

N-(2-cloroetil)N'-metilcarbodiimida.

- Siguiendo el ejemplo 1^a y substituyendo la urea por N-(2-cloroetil)N'-metilurea y el trifenildibromofosforano por la cantidad equivalente de trifenildiclorofosforano, se aísla el compuesto del título con rendimiento similar al ejemplo n^o 12. - - - - -
- 10.

EJEMPLO 14^a

15. N-(2-bromoetil)N'-metilcarbodiimida.

Siguiendo el ejemplo 1^a y substituyendo la urea por la correspondiente N-(2-bromoetil)N'-metilurea recién preparada, se aísla el compuesto del título con rendimiento casi cuantitativo. - - - - -

20. La urea se preparó siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el ejemplo 12, substituyendo la sal de cloroetilamina por el hidrobromuro de 2-bromoetilamina (20,5 g.) y el hidróxido potásico por hidróxido sódico (11,5 g.) en agua (23 ml.). El isocianato de metilo (6 ml.) se diluyó en benceno

(40 ml). Se aislan 17,2 g. de N-(2-bromoetil)N'-metilcarbodiimida con rendimiento del 95% y F = 68-70°C. La temperatura de reacción fue controlada entre 20-22°C. - - - - -

EJEMPLO 15^o

5. N-(2-bromoetil)N'-metilcarbodiimida.

Siguiendo el ejemplo 14^o y substituyendo según el ejemplo 1^o el trifenildibromofosforano por la cantidad equivalente de trifenildiclorofosforano, se aisla el compuesto del título con rendimiento similar. - - - - -

10. EJEMPLO 16^o

N-(2-hidroxi-etil)N'-metilcarbodiimida.

15. A la solución de 0,60 ml. (1 cmol) de monoetanolamina y 1,6 ml. (1,14 cmol) de trietilamina en 10 ml. de cloruro de metileno, se adiciona 1,35 ml. (1 cmol) de trimetilclorosilano. Luego se calienta con agitación, durante 120 minutos a reflujo. Seguidamente se enfría a cero grados centígrados, se adicionan 0,60 ml. de isocianato de metilo diluido en cloruro de metilo (5ml.) y se agita 30 minutos a temperatura ambiente, resultando una solución de N-(2-trimetilsililoxietil)N'-metilurea, - - - - -
- 20.

Esta solución se adiciona gradualmente en 70 minutos sobre una mezcla enfriada entre 0-5°C de trifenildiclorofosforano (1,2 cmol preparado según el ejemplo 3^o). Después de 20 minutos, se añade agua (10 ml.), decanta, seca y evapora

-17-

5. el solvente. El residuo es extraído varias veces con éter de petróleo (40-60°C), de donde el residuo de la destilación a presión reducida rinde el compuesto del título (2,00 g.) el cual presenta un intenso registro infrarrojo a 2120 cm^{-1} (cloruro de metileno). - - - - -

EJEMPLO 17^o

N,N'-di-etilcarbodiimida.

10. Siguiendo el ejemplo 5^o y substituyendo la hexilmetilurea por la cantidad equivalente de N,N'-dietiltiurea, se aísla el compuesto del título con rendimiento similar. El espectro infrarrojo muestra un intenso registro a 2130 cm^{-1} . -

EJEMPLO 18^o

N-(2-hidroxietil)N'-metilcarbodiimida.

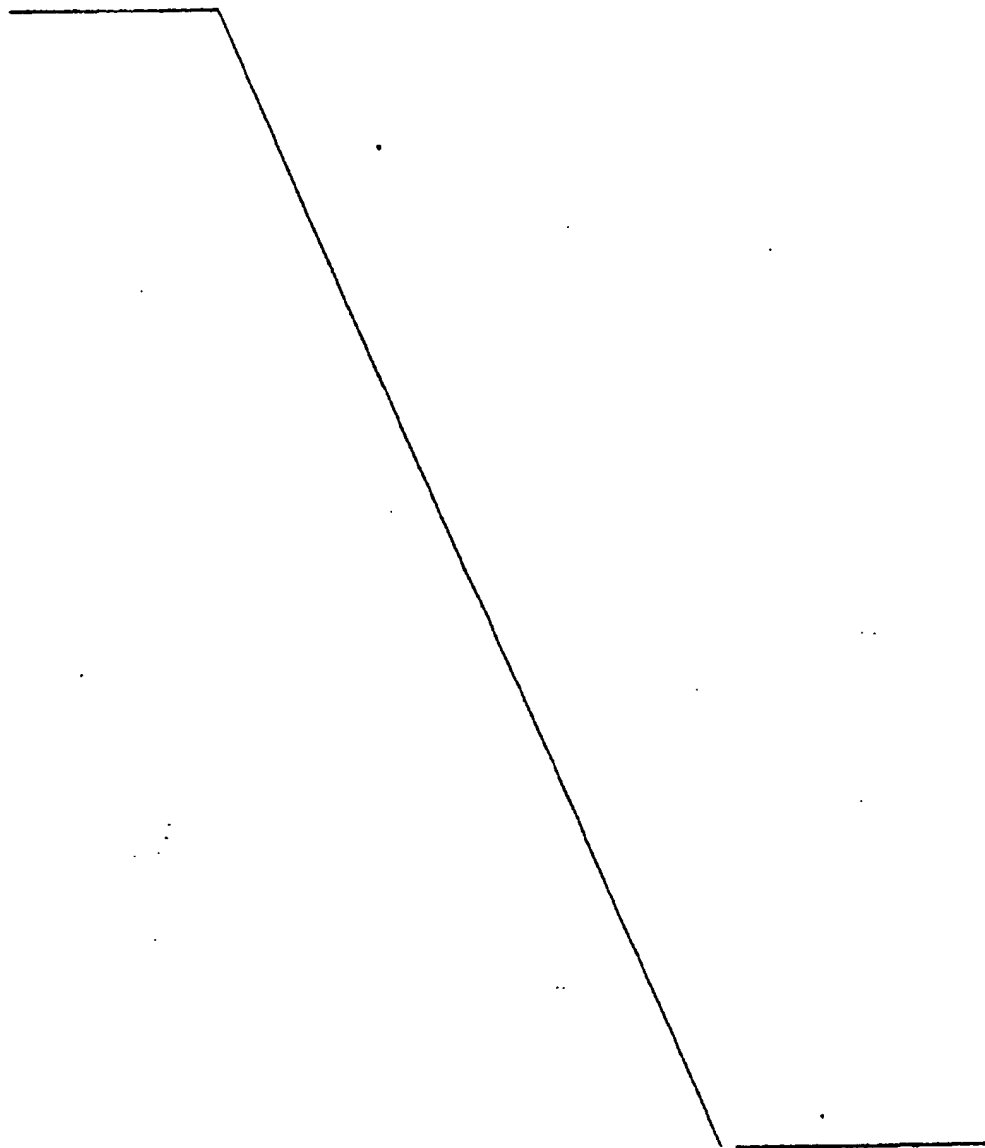
15. Siguiendo el ejemplo 5^o y substituyendo la urea por la cantidad equivalente de N-(2-hidroxietil)N'-metiltiurea previamente sililada con trimetilclorosilano y trietilamina, se aísla el compuesto del título con rendimiento similar al ejemplo nº 16. - - - - -

20. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma. - - - - -

A los efectos consiguientes, se declaran de novedad

-18-

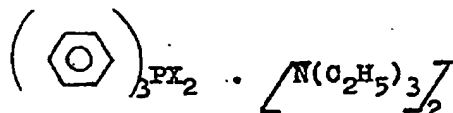
y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



-19-

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de carbodiimidas caracterizado porque en un solvente, de preferencia el cloruro de metileno, se hace reaccionar un sistema reactivo halógeno-trifenilfosforanotrietilamina de la siguiente fórmula: -



5. donde X puede ser indistintamente átomos de halógenos seleccionados entre el grupo del cloro, bromo o cloro-bromo, a la temperatura de -5 a 5°C y en el transcurso de 60 a 90 minutos, con adiciones sucesivas de una urea o tiourea N,N'-substituída, controlando la temperatura entre 0 y 5°C a pH alcalino de
10. la base orgánica terciaria, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula: - - - - -



- donde R₁ y R₂ indistintamente pueden ser grupos alquilo alifáticos lineales o ramificados, cíclicos o aromáticos, pudiendo soportar substituyentes como el cloro, bromo, hidroxilo,
15. mercapto y núcleos heterocíclicos. - - - - -

2.-"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CARBODIIMIDAS" -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

-20-

presente memoria que consta de veinte hojas foliadas y mecanogra-
fiadas por una sola de sus caras.

RECEIVED 15 SEP 1979
AL CONSEIL SURCO



opf

1

Translation of examples 11-15 of Spanish patent application
ES 481 581 A

EXAMPLE 11

N-(2-chloroethyl)-N'-methylcarbodiimide

3 ml of triethylamine are added to a suspension of 7.92 g of triphenyldichlorophosphorane polymer (2.4 cmol in repeating units) prepared in accordance with the method of Relles and Schluez (J. Am. Chem. Soc; 6469-, 1974) in 20 ml of methylene chloride at -5°C. 2.73 g (2 cmol) of N-(2-chloroethyl)-N'-methylurea are then added in portions over a period of 60 minutes while controlling the temperature at 5°C. After agitating for 30 minutes, 10 ml of water are added and the whole is filtered and washed with methylene chloride. When the organic phase has been separated and dried, the solvent is removed by distillation to yield the compound of the title.

EXAMPLE 12

N-(2-chloroethyl)-N'-methylcarbodiimide.

By following Example 1 and replacing the urea with N-(2-chloroethyl)-N'-methylurea (2.73 g; 2 cmol), the compound of the title is isolated (2.35 g) with a practically quantitative yield, the infrared spectrum showing an intense signal at 2120 cm⁻¹ (methylene chloride).

The urea was prepared as follows: a solution of potassium hydroxide (15.4 g) in water (30 ml) is added to a suspension of chloroethylamine hydrochloride (15.9 g) in benzene (100 ml), cooled to 10°C. After agitating the mixture for 5 to 10

2

minutes, the organic phase is separated and the aqueous phase is filtered, from which extraction is effected with more benzene (10 ml). A further solution of methyl isocyanate (8.2 ml) in benzene (10 ml) is added to the organic liquids, which are combined and dried with anhydrous sodium sulphate, while controlling the temperature which does not exceed 30°C. The reaction is then completed over a period of 60 minutes at 20-28°C. The whole is cooled to 10°C and filtered; the solid is washed with petroleum ether and dried, yielding 15.2 g (81.6%). Recrystallisation in benzene-petroleum ether, m.p. = 95-96°C.

EXAMPLE 13

N-(2-chloroethyl)-N'-methylcarbodiimide.

By following Example 1 and replacing the urea with N-(2-chloroethyl)-N'-methyllurea) and the triphenyldibromophosphorane with the equivalent amount of triphenyldichlorophosphorane, the compound of the title is isolated with a yield similar to Example 12.

EXAMPLE 14

N-(2-bromoethyl)-N'-methylcarbodiimide.

By following Example 1 and replacing the urea with the corresponding freshly prepared N-(2-bromoethyl)-N'-methyllurea, the compound of the title is isolated with an almost quantitative yield.

The urea was prepared by following exactly the procedure described in Example 12, replacing the chloroethylamine salt with 2-bromoethylamine hydrobromide (20.5 g) and the

3

potassium hydroxide with sodium hydroxide (11.5 g) in water (23 ml). The methyl isocyanate (6 ml) was diluted in benzene (40 ml). 17.2 g of N-(2-bromoethyl)-N'-methylcarbodiimide are isolated with a yield of 95% and m.p. = 68-70°C. The reaction temperature was controlled at 20-22°C.

EXAMPLE 15

N-(2-bromoethyl)-N'-methylcarbodiimide.

By following Example 14 and replacing the triphenyldibromophosphorane in accordance with Example 1 with the equivalent amount of triphenyldichlorophosphorane, the compound of the title is isolated with a similar yield.